



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



Hospital
PulidoValente

Doença de Moyamoya

Série de casos e revisão da literatura

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Aluna: Joana Rita Fonseca Nunes Roque, nº 12930

Orientadora: Dra. Luísa Biscoito

Clínica Universitária de Imagiologia

Ano letivo 2015/2016

Resumo

A Doença de Moyamoya é uma patologia cerebrovascular de etiologia desconhecida, caracterizada por estenose bilateral progressiva da porção terminal da artéria carótida interna e seus ramos principais. Associa-se ao desenvolvimento de uma rede de vasos colaterais na base do crânio cujo padrão angiográfico faz lembrar uma “nuvem de fumo”. É uma entidade rara, mais comum em países asiáticos, afetando predominantemente crianças até aos 10 anos de idade, embora também possa ser diagnosticada em indivíduos de idade adulta. A apresentação clínica é variável e inclui manifestações de isquémia e de hemorragia cerebral, cefaleias, défice cognitivo, entre outros. Não existe terapêutica médica específica para prevenir a progressão da doença e, atualmente, o principal tratamento consiste na revascularização cerebral através de diversas técnicas cirúrgicas.

Foi feita uma análise retrospectiva de todos os casos diagnosticados com Doença de Moyamoya no Centro Hospitalar Lisboa Norte nos últimos 10 anos. Dos 14 casos encontrados, descrevem-se com maior pormenor os casos de 6 crianças com Acidente Vascular Cerebral e este padrão de vasculopatia, sujeitas a cirurgia de revascularização neste Centro. Por fim, apresenta-se uma revisão da literatura, com enfoque no diagnóstico, especificidade do padrão neuroimagiológico e tratamento cirúrgico.

Abstract

Moyamoya Disease is a cerebrovascular disorder of unknown etiology, characterized by progressive bilateral stenosis of the terminal portion of the internal carotid artery and its major branches. This disease is associated with the development of a network of collateral vessels in the brain base, whose standard angiographic resembles a "cloud of smoke." It is a rare disorder, more common in Asian countries, affecting predominantly children under 10 years old, but also described in adults. The clinical presentation is variable and includes manifestations of cerebral ischemia, cerebral hemorrhage, headache, cognitive impairment, among others. There is no specific medical therapy in order to prevent the disease progression. The main treatment

consists nowadays in some surgical revascularization techniques. We present a retrospective analysis of Moyamoya patients diagnosed in Centro Hospitalar Lisboa Norte in the past 10 years. Of the 14 cases found, 6 children with acute stroke and this pattern of cerebral vasculopathy, who underwent revascularization surgery, are described with greater detail. A review of the existing literature was also carried out, focusing on the neuroimaging specificity diagnosis standard and surgical treatment.

Introdução

A Doença de Moyamoya é uma arteriopatía idiopática progressiva caracterizada por estenose da porção terminal da artéria carótida interna (ACI) e/ou das porções proximais das artérias cerebral anterior (ACA) e cerebral média (ACM), podendo mais raramente também envolver a artéria cerebral posterior (ACP). A isquémia crónica consequente leva à proliferação e hipertrofia anormal de vasos colaterais a partir das artérias tálamo-perfurantes e lentículo-estriadas, que explicam a aparência angiográfica da doença em “nuvem de fumo”, designados como “vasos Moyamoya”, desenvolvendo-se também colaterais transdurais a partir de ramos da artéria carótida externa. Quando usado isolado, o termo “Fenómeno Moyamoya” refere-se a este padrão de vasculopatia, independentemente da sua causa. A “Doença de Moyamoya” propriamente dita corresponde à vasculopatia isolada, enquanto que o termo “Síndrome de Moyamoya” é usado quando existe uma outra entidade nosológica subjacente [1].

Trata-se de uma doença rara, com um distinto gradiente de prevalência entre países ocidentais e países asiáticos, sendo consideravelmente mais frequente nestes últimos. Afeta predominantemente crianças, embora também sejam identificados casos na idade adulta. A apresentação clínica é variável, frequentemente manifestando-se com eventos isquémicos cerebrais agudos, predominantes na população pediátrica [2], e por vezes acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, estes com maior expressão entre os adultos [3]. A história natural da doença é variável, na maioria dos casos progressiva, clínica e radiologicamente. Apesar de as Angiografias cerebrais por Tomografia Computorizada (Angio-TC) e por Ressonância Magnética (Angio-RM) serem ferramentas diagnósticas válidas, a melhor técnica para visualizar os achados típicos da doença é a Angiografia de Subtração Digital, sobretudo nos casos em que a terapêutica cirúrgica é considerada. Não existe tratamento médico com eficácia comprovada, pelo que geralmente está indicada cirurgia de revascularização.

Apresenta-se de seguida uma série de casos de doentes com este diagnóstico no Centro Hospitalar Lisboa Norte, durante os últimos 10 anos. Por fim, apresenta-se uma revisão da literatura atual.

Série de casos

Neste trabalho foi feita uma análise de todos os doentes classificados com o diagnóstico de Moyamoya, com o código 437.5 da classificação ICD-9 (*Ninth Revision of International Classification of Diseases*) à data da alta do seu internamento no Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), num período de 10 anos (2006-2015). Foram consultados os processos clínicos destes doentes, incluindo dados do internamento (Serviços de Pediatria; Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria; Neurologia; Neurocirurgia e Medicina Interna), da consulta externa e de exames complementares de diagnóstico, arquivados informaticamente e em papel. A análise foi dificultada por frequentes lacunas na informação arquivada ou omissões de registos.

Encontraram-se 14 casos, 8 deles (57%) do sexo feminino. Tinham idades compreendidas entre os 4 e 58 anos, 5 (35%) em idade pediátrica. Todos eles eram de nacionalidade Portuguesa, sem ascendência asiática, sendo 13 de raça branca e 1 de raça negra.

Foi possível concluir que 5 casos correspondiam a Doença de Moyamoya propriamente dita, 3 correspondiam a Síndrome de Moyamoya (associado a hiperhomocisteinemia, drepanocitose e vasculite relacionada com o Vírus Herpes Zoster), não sendo possível esta distinção nos restantes casos, por insuficiência de dados. Todos os casos se manifestaram com Acidente Isquémico Transitório (AIT) e/ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico, 1 caso apresentou também um hematoma cerebral, sendo as restantes manifestações variáveis.

Dos 14 doentes, 6 (36%) foram sujeitos a intervenção cirúrgica de revascularização. Apresentam-se na **Tabela 1** os dados clínicos relevantes desta série de 6 doentes. Finalmente, descrevem-se de forma ilustrativa 2 destes casos, por exemplificarem diferentes manifestações da doença.

Tabela 1- Série de casos de 6 crianças com vasculopatia de Moyamoya no CHLN (2006-2015)

	Casos					
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Gênero	masculino	masculino	feminino	feminino	masculino	masculino
Idade das 1^{as} manifestações clínicas	3 anos	4 anos	5 anos	7 anos	15 anos	17 anos
Idade do diagnóstico	6 anos	4 anos	6 anos	7 anos	17 anos	17 anos
Manifestações clínicas AVCs/AITs isquêmicos de repetição Nº episódios AVC/AIT Hemorragia cerebral Epilepsia Cefaleias Défice cognitivo	S >10	S 6	S 2	S 1	S ? (múltiplos)	S ? (múltiplos)
	-	-	-	?	S	-
	S	S	S	?	-	-
	S	-	-	?	-	-
	-	-	-	?	-	-
Exames neuro-imagiológicos Ecodoppler CV/DTC TC RM Angio-RM Angiografia de Subtração Digital	-	-	S	?	?	?
	S	S	S	?	S	?
	S	S	S	?	S	S
	S	S	S	?	S	S
	S	S	S	S	S	S
Territórios arteriais envolvidos	ACI, ACAs, ACMs	?	ACIs, ACAs, ACMs	?	ACIs, ACAs, ACMs,	ACIs; ACMs
Bilateralidade	S	S	S	S	S	S
Tratamento cirúrgico	EDAS direita EDAS esquerda	EDAS esquerda EDAS direita	EDAS esquerda	Anastomose temporal direita	EDAS direita EDAS esquerda	EDAS esquerda EDAS direita
Tempo entre diagnóstico e cirurgia	2 meses	3 meses	1 mês	4 meses	12 meses	2 meses
Tempo entre cirurgias	15 meses	11 meses	NA	NA	16 meses	4 anos
Evolução clínica pós-cirúrgica	Favorável	Favorável	Favorável	Favorável	Favorável	Favorável
Diagnóstico final	Doença de Moyamoya	Síndrome de Moyamoya	Síndrome de Moyamoya	Doença de Moyamoya	Doença de Moyamoya	Doença de Moyamoya
Doença subjacente		Hiperhomocitemia (homozigótica)	Drepanocitose			

(S sim; - não; ? sem informação; NA não aplicável; AVC Acidente Vascular Cerebral; AIT Acidente Isquêmico Transitório; Ecodoppler CV/DTC Ecodoppler Carotídeo-Vertebral/Doppler Transcraniano; TC Tomografia Computarizada; RM Ressonância Magnética; Angio-RM Angiografia por RM; ACI Arteria Carótida Interna; ACA Arteria Cerebral Anterior; ACM Arteria Cerebral Média; EDAS Encefaloduroarterioangioplastia)

Caso clínico 1

Criança do sexo masculino, de raça branca, sem antecedentes patológicos conhecidos, aos 3 anos de idade iniciou quadro de cefaleias crônicas, com frequência aproximada de 5 vezes por mês. Para investigação deste quadro, realizou, aos 5 anos de idade, Tomografia Computorizada crânio-encefálica (TC-CE), que não revelou alterações.

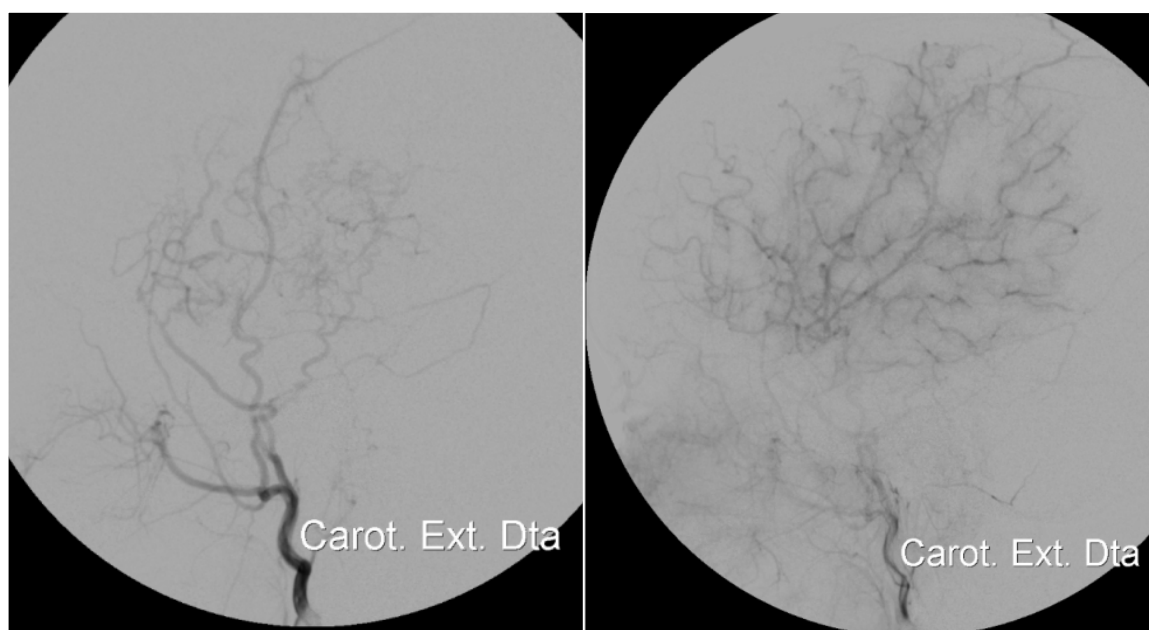
Aos 6 anos de idade, apresentou um episódio, desencadeado pelo choro, de parestesias do membro superior esquerdo (que o menino descreveu como "setas invisíveis") e diminuição da força no membro superior e inferior esquerdos, que resolveu ao fim de 10 minutos sem sequelas, não tendo sido acompanhado de perda de consciência ou do controle dos esfíncteres. Depois deste primeiro episódio, a mãe descreveu mais 10 episódios semelhantes: 3 foram despoletados durante aulas de natação da escola e os restantes foram desencadeados pelo choro. Apenas em 2 episódios refere perda de força do membro inferior esquerdo; somente noutros tantos descreve que houve desvio da comissura labial e tremor da face.

Cerca de 1 ano após o início destes episódios, interpretados como AITs de repetição *versus* crises convulsivas focais, realizou Angio-RM, revelando estenose bilateral das ACA e ACM, acompanhada de “circulação colateral do tipo Moyamoya a partir principalmente das artérias lenticulo-estriadas”. A RM com perfusão evidenciou “uma marcada redução da perfusão do hemisfério cerebral direito a nível predominantemente cortical”.

A Angiografia de Subtração Digital confirmou a vasculopatia de Moyamoya, evidenciando um “padrão vaso-oclusivo segmentar proximal na origem das ACAs e ACMs, com hipertrofia generalizada dos ramos das perforantes; inúmeras anastomoses cortico-piais nos territórios de transição entre as principais artérias cerebrais; fluxo descendente (invertido) em grande parte do território sílvico direito; a maior parte da circulação temporal média e anterior deriva diretamente das artérias homónimas com origem cerebral posterior; sem anomalias nas artérias carótidas externas e ramos temporais bilaterais”. Iniciou então medicação com carbamazepina e aspirina.

Dois meses após o diagnóstico de Doença de Moyamoya, foi submetido a Encefaloduroarteriossinangiose (EDAS) à direita, sem complicações. Desde então, verificou-se uma redução do número de episódios referidos anteriormente.

A Angiografia de controlo aos 11 meses de pós-operatório revelou o desenvolvimento de neovascularização cortical no hemisfério direito (**Figuras 1**), mas estenose da ACI esquerda (**Figuras 2**); consequentemente, aos 8 anos de idade, foi submetido a uma segunda EDAS, à esquerda, sem complicações.



Figuras 1- Angiografia após EDAS direita (artéria carótida externa direita em perfil)- Desenvolvimento de neovascularização no hemisfério direito, revelando eficácia da EDAS.



Figura 2- Angiografia após EDAS direita (artéria carótida primitiva esquerda em perfil)- Estenose do segmento supraclinoideu da ACI. Oclusão da ACA e estenose pré-obliterativa da ACM. Vascularização normal no território da artéria carótida externa.

Caso clínico 5

Adolescente do sexo masculino, de raça branca, sem antecedentes patológicos conhecidos, aos 15 anos de idade, iniciou quadro de AITs de repetição, caracterizados por hemiparésia esquerda de predomínio braquial. Dois anos depois, apresentou quadro de hemiparésia esquerda de duração mais prolongada. Realizou TC-CE, evidenciado hematoma lenticulo-capsular posterior direito (**Figura 3**). Os estudos de RM e Angio-RM (**Figuras 4 e 5**) sugeriram a hipótese de Doença de Moyamoya. Esta hipótese foi posteriormente confirmada por Angiografia de Subtração Digital (**Figuras 6**). O doente foi submetido a EDAS à direita. Passados 16 meses foi submetido a EDAS contralateral. Desde então manteve-se assintomático sem afeção das capacidades cognitivas. O controle angiográfico a 1 ano após a última intervenção revelou também uma evolução positiva (**Figuras 7 a 10**).



Figura 3- TC axial- Hematoma lenticulo-capsular direito.

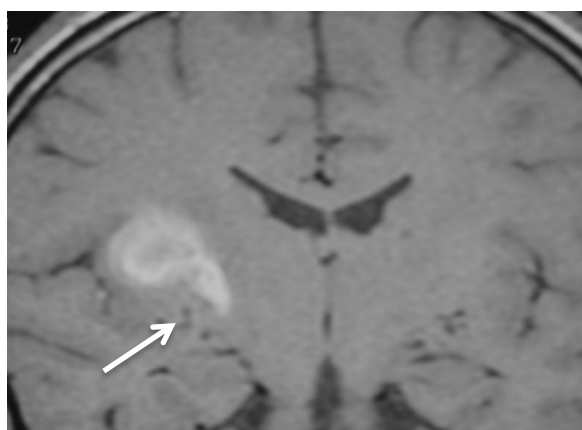


Figura 4- RM cor T1- Hematoma lenticulo-capsular direito e “voids” vasculares sub-lenticulares, correspondendo a hipertrofia das artérias perforantes (seta branca).

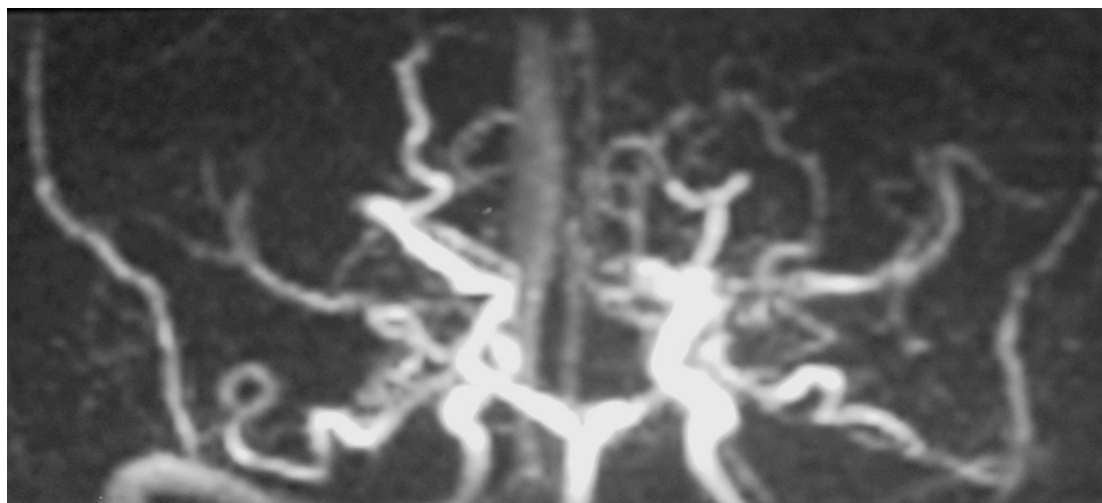
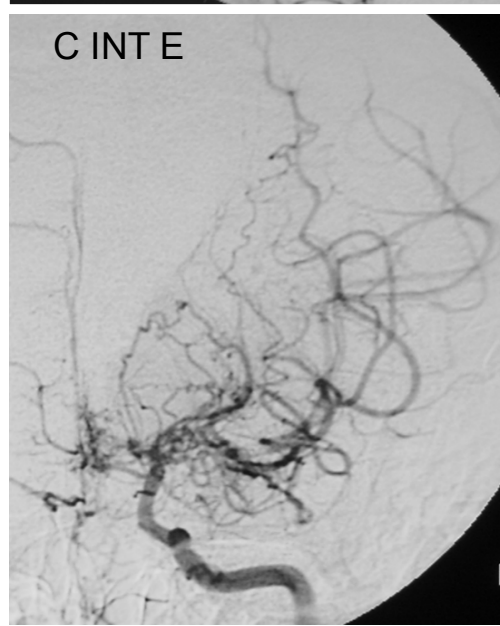
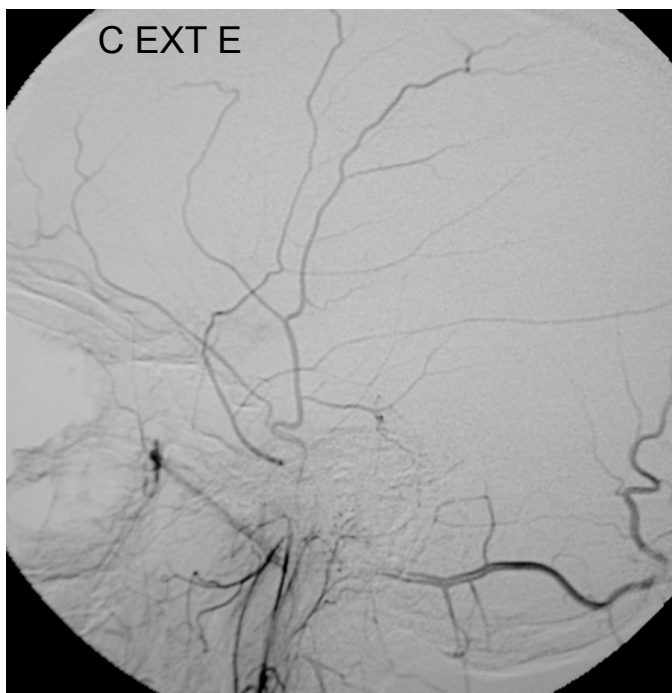
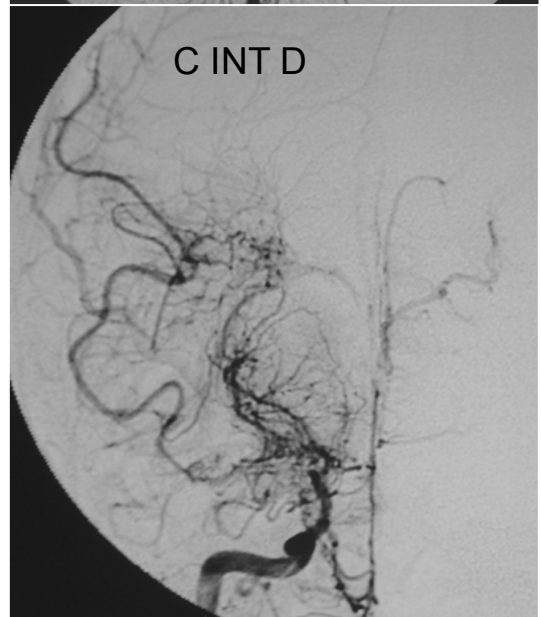
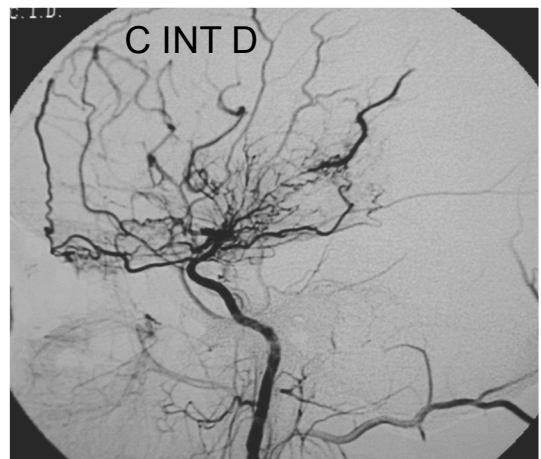
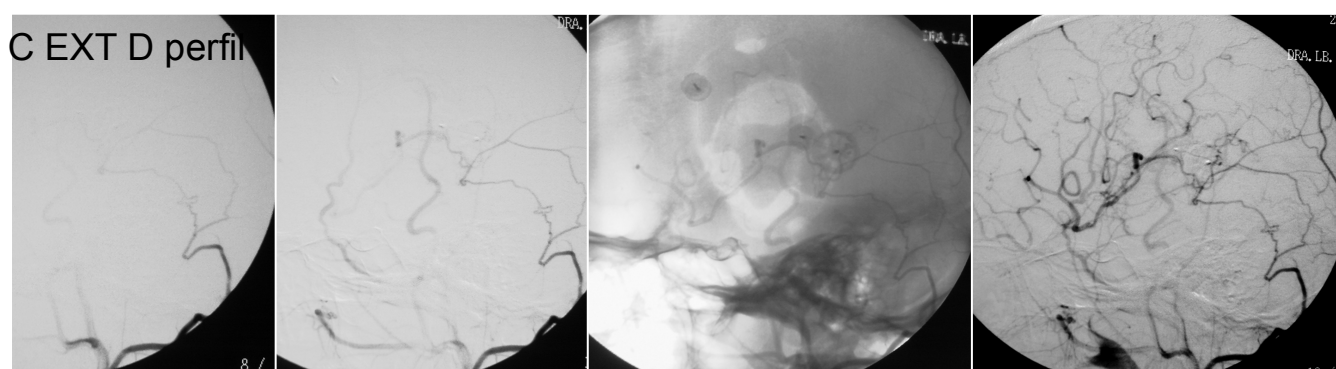
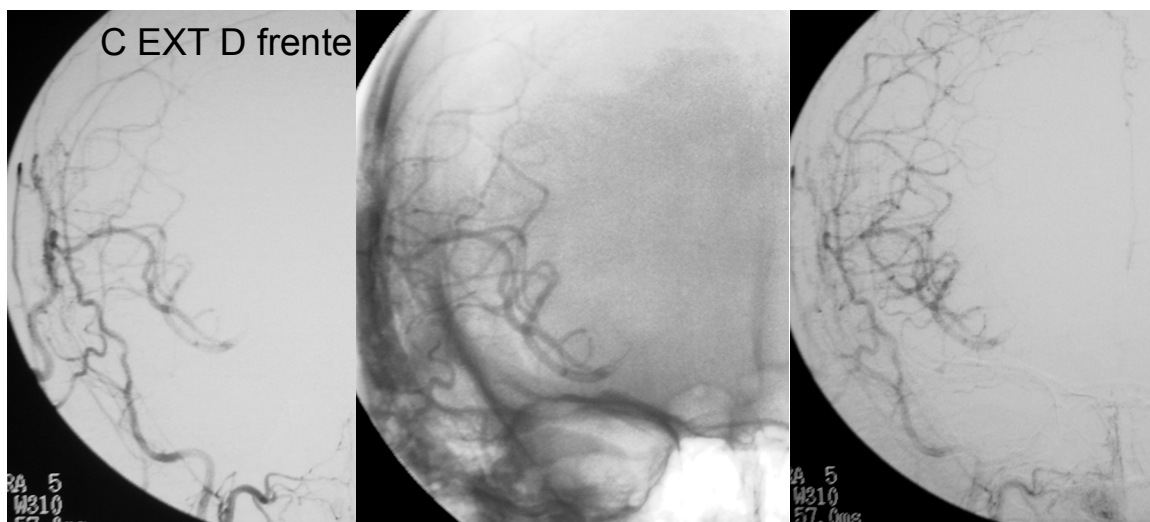


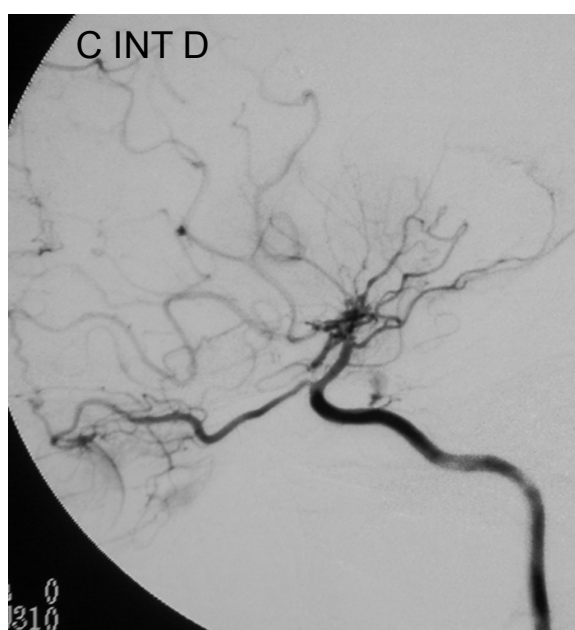
Figura 5- Angio-RM - Hipertrofia das artérias perforantes.



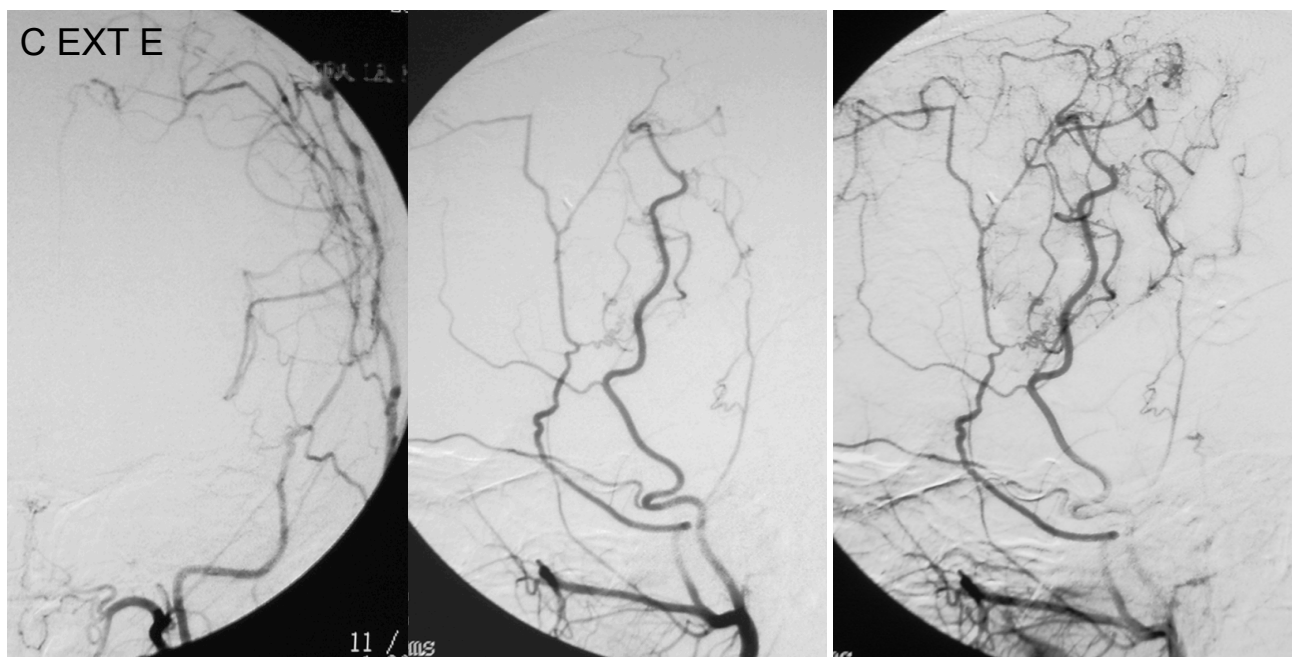
Figuras 6- Angiografia pré-cirurgia- Estenose dos segmentos supraclinoideus das ACIs e segmentos proximais das ACAs e ACMs. Artérias perforantes hipertrofiadas bilateralmente, com aspecto de “nuvem de fumo” (“vasos Moyamoya”).
Ramos da artéria carótida externa de pequeno calibre à esquerda.



Figuras 7- Angiografia após EDAS bilateral (artéria carótida externa direita)- Circulação colateral anastomótica através da artéria carótida externa (artéria occipital) com preenchimento da ACM a contracorrente até ao segmento M2.



Figuras 8- Angiografia após EDAS bilateral (artéria carótida interna direita)- Menor expressão dos “vasos Moyamoya”.



Figuras 9- Angiografia após EDAS bilateral (artéria carótida externa esquerda)- Neovascularização através das artérias temporal superficial e menígea média.



Figura 10- Angiografia após EDAS bilateral (artéria carótida interna esquerda)- Ligeira diminuição dos vasos perfurantes colaterais.

Revisão da literatura

A Doença de Moyamoya foi primeiramente descrita em 1957, no Japão, por *Takeuchi* e *Shimizu*. O termo Moyamoya significa em japonês “algo nebuloso, como uma nuvem de fumo de cigarro flutuando no ar” [4] e refere-se ao padrão angiográfico dos vasos colaterais que se desenvolvem na base do crânio (vasos de Moyamoya), compensando o fluxo sanguíneo reduzido nas artérias principais da circulação cerebral anterior bilateralmente. Mais recentemente, foi sugerida a designação alternativa de “Oclusão Espontânea do Círculo de *Willis*”, apesar de a *International Classification of Diseases* continuar a reconhecer o termo “Moyamoya” para esta rara doença (código 437.5 ICD-9 e código I67.5 ICD-10)[5].

Epidemiologia

É uma entidade diagnosticada predominantemente em indivíduos de origem asiática, sendo de países como o Japão que parte a maioria da literatura. A incidência da Doença de Moyamoya no Japão aproxima-se de 3-10/100 000 [6], sendo esta cerca de 10 vezes menor na Europa [5]. Tem também uma prevalência maior no sexo feminino, com um rácio de 2:1.

Estão descritos 2 picos de incidência: um aproximadamente aos 5 anos de idade e outro entre os 45 e 49 anos [6]. De qualquer modo, a apresentação é mais comum antes dos 10 anos de idade, com um rácio aproximado de 6:1 [7]. Deste modo, a Doença de Moyamoya é considerada a principal doença cerebrovascular em crianças no leste asiático [3].

Etiologia

O padrão angiográfico Moyamoya pode existir na ausência de fatores de risco para doença cerebrovascular, tomando o nome de “Doença de Moyamoya”. No entanto, também tem sido relacionado com várias entidades nosológicas, hereditárias ou adquiridas, categorizando-se então como “Síndrome de Moyamoya”. Foi demonstrado num estudo recente japonês que a aterosclerose é a associação mais frequente (29%), seguindo-se o síndrome de Down (15%) [8]. No entanto, são inúmeros os fatores de risco associados: neurofibromatose tipo-1, irradiação cerebral,

distúrbios tireoideus, drepanocitose, hiperhomocisteinémia, doenças do colagénio, entre muitos outros [9-11].

Apesar de a Doença de Moyamoya ter uma patogenia ainda desconhecida, sabe-se que tem um componente familiar importante em 15% dos casos [12], havendo um risco de cerca de 30-40 vezes superior quando existe um familiar direto com a doença [3].

Atualmente supõe-se que na maioria dos casos estejam envolvidos tanto fatores ambientais como uma base hereditária poligénica [1]; sendo de salientar a descoberta relativamente recente do primeiro gene de suscetibilidade- *Ring finger 213* (RNF213) [12]. Contudo, já foram encontrados polimorfismos do gene RNF também em doentes com aterosclerose cerebral “não-moyamoya”, pelo que não serão específicos desta doença [13].

As principais alterações histopatológicas nos segmentos estenóticos das artérias consistem num espessamento fibrocelular da íntima, ondulação irregular da lâmina elástica interna, estreitamento da média e ainda uma redução do diâmetro exterior, contrastando com o que sucede na arteriopatia aterosclerótica. Os típicos vasos colaterais “Moyamoya” que tentam compensar a isquémia consequente resultam da dilatação de vasos penetrantes pré-existentes (artérias tálamoperfurantes e lenticuloestriadas) e também do desenvolvimento de novos vasos, nomeadamente a nível da superfície cortical, das leptomeninges e de ramos da artéria carótida externa que irrigam a duramater [1]. Estes formam uma rede vascular fragilizada, com microaneurismas e risco acrescido de rotura.

Manifestações clínicas

Existe uma grande diversidade de apresentações clínicas, com substancial variação geográfica, que incluem AITs, AVCs isquémicos, hemorragias intracranianas, convulsões, movimentos coreiformes, cefaleias e também défice cognitivo progressivo [14]. De um modo geral, os sintomas são atribuíveis à isquémia cerebral (ex: AITs, AVCs, crises convulsivas) mas também às consequências deletérias dos mecanismos compensatórios à isquémia (ex: hemorragia a partir dos vasos colaterais

frágeis e cefaleias possivelmente relacionadas com os colaterais transdurais dilatados).

Apesar de os episódios hemorrágicos serem cerca de 7 vezes mais frequentes nos adultos (20% vs 2.8%)[5], são os sintomas isquémicos que predominam na maioria das crianças e dos adultos. Estes sintomas são tipicamente associados com as regiões do cérebro irrigadas pelas artérias carótida interna, ACA e ACM, causando, por ordem de frequência: hemiparesia, distúrbios da fala (disartria e afasia) e hemiparestesias [3]. Frequentemente, as crianças desenvolvem AITs de repetição precipitados por hiperventilação associada ao choro, ao exercício físico, a tocar instrumentos de sopro, etc. É a redução na PaCO_2 que induz vasoconstrição e subsequentemente acentua a hipoperfusão nas áreas cerebrais vulneráveis [15]. Embora os AVCs da circulação posterior sejam considerados raros nesta doença, o envolvimento da artéria cerebral posterior relaciona-se com pior prognóstico.

Com hipoperfusão cerebral significativa e crónica, podem desenvolver-se défice cognitivo, declínio intelectual ou até atraso mental, representando um grave problema para o desenvolvimento normal das crianças.

As crises convulsivas são também formas comuns de apresentação (descritas com prevalências entre os 5% [3] e 20-30% [5]). De modo geral, são secundárias a lesões isquémicas ou a hipoperfusão, frequentemente iniciando-se na infância.

Os eventos hemorrágicos podem apresentar-se em várias localizações: intraventricular, subaracnoideia e intraparenquimatosa (mais frequente na região dos núcleos basais). Fisiopatologicamente, relacionam-se não só com a rotura dos colaterais fragilizados, mas também com a alteração dos padrões circulatórios na base do crânio, que contribuem para o desenvolvimento de aneurismas nas áreas de “*shear stress*” mais acentuado como as artérias basilar, comunicante posterior e comunicante anterior.

As cefaleias, também consideradas frequentes, estão possivelmente relacionadas com a estimulação dos nociceptores durais pelos vasos colaterais dilatados a nível meníngeo. Caracteristicamente são de qualidade semelhante a enxaqueca, geralmente

refratárias a terapêutica médica e por vezes persistindo mesmo após cirurgia de revascularização [5].

Os vasos colaterais dilatados a nível dos núcleos da base têm sido implicados no desenvolvimento de movimentos coreiformes; pelo que é frequente a sua resolução após cirurgia de revascularização (com subsequente redução dos colaterais a este nível) [5].

Métodos de diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Moyamoya é definido através de exames de imagem. A Angiografia de Subtração Digital tem sido considerada o “*gold standard*” desde que os critérios diagnósticos foram estabelecidos, em 1997, pelo *Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis*, no Japão. Estes critérios foram revistos mais recentemente e são globalmente aceites como definição desta rara entidade [8]. A Doença de Moyamoya define-se, então, pelos seguintes achados na Angiografia de Subtração Digital:

- 1) Estenose ou oclusão da porção terminal da artéria carótida interna ou das porções proximais da ACA e/ou ACM;
- 2) Desenvolvimento de uma rede anormal de vasos perto das lesões estenóticas ou oclusivas na fase arterial;
- 3) Os achados angiográficos patognomónicos são classicamente considerados bilaterais e simétricos. No entanto, sabe-se que até 40% dos doentes com achados unilaterais eventualmente desenvolvem doença bilateral [5], pelo que, desde 2015, os critérios diagnósticos admitem também a existência de doença unilateral [16].

Atualmente, o diagnóstico definitivo da Doença de Moyamoya também pode ser estabelecido apenas com recurso à AngioRM:

- 1) Estenose ou oclusão da porção terminal da artéria carótida interna ou das porções proximais da ACA e/ou ACM;
- 2) Desenvolvimento de uma rede anormal de vasos perto das lesões estenóticas ou oclusivas ou presença de 2 ou mais “*voids*” vasculares nos núcleos basais em cada hemisfério [6].

Apesar de bastante precisos, estes critérios diagnósticos não permitem diagnosticar inequivocamente a Doença de Moyamoya; para tal, é necessário excluir eventuais doenças subjacentes, associadas com o mesmo padrão angiográfico- Síndrome de Moyamoya. Um passo crucial na avaliação de doentes com vasculopatia Moyamoya é a pesquisa de patologia subjacente ou sinais neurológicos ou extra-neurológicos que sugiram uma Síndrome de Moyamoya.

Inicialmente, deve ser considerado o diagnóstico, e iniciada respetiva avaliação, em doentes, principalmente crianças, que se apresentem com défices neurológicos agudos ou sintomas inexplicados de isquémia cerebral. Apesar de haver uma vastidão de diagnósticos diferenciais para tais sintomas, a presença de Doença de Moyamoya pode ser prontamente confirmada por avaliação neuroimagiológica. Esta avaliação não se limita à realização da Angiografia de Subtração Digital, inclui cada vez mais a Angio-RM e a Angio-TC, dois exames não invasivos que detetam lesões esteno-occlusivas mas têm sensibilidade mais limitada na deteção dos vasos colaterais [3].

A **Angiografia de Subtração Digital** consiste num estudo por cateterismo seletivo de 5 ou 6 vasos que deve incluir as artérias carótidas internas e externas e também uma ou ambas as vertebrais, consoante o padrão de colaterais. Para além dos achados típicos já referidos, a Angiografia permite também identificar aneurismas e outras malformações arteriovenosas, que se associam com determinadas causas do fenómeno Moyamoya [5]. Apesar de permanecer o “*gold standard*”, tem vindo a perder alguma importância, realizando-se apenas em determinadas circunstâncias, tais como: incerteza diagnóstica, progressão da vasculopatia durante estudo evolutivo com meios não invasivos, avaliação pré-cirúrgica e, por vezes, pós-cirúrgica [1].

A **Tomografia Computorizada cranio-encefálica (TC-CE)** tem o seu lugar nesta doença como exame de eleição na primeira avaliação de um caso suspeito, demonstrando pequenas áreas de hipodensidade sugestivas de sequelas de lesões isquémicas em territórios de barragem corticais, nos núcleos basais, na matéria branca profunda ou nas regiões periventriculares. Pode também ser absolutamente normal, particularmente em doentes que se apresentem apenas com AITs. Quando utilizado contraste, a **Angio-TC** pode evidenciar as estenoses intracranianas, pelo que poderá ser uma alternativa à RM quando esta não está disponível.

A **Ressonância Magnética (RM)**, tanto com aquisições padrão como com **Angio-RM**, fornece informação sobre as artérias intracerebrais, parênquima cerebral e perfusão cerebral; com sensibilidade e especificidade semelhantes à Angiografia e sem necessidade de técnicas invasivas ou de exposição a radiação. Por estas razões, têm tido uma utilidade crescente no diagnóstico e no estudo evolutivo destes doentes. As áreas de enfarte agudo são mais facilmente detetadas por imagens com **difusão**, enquanto que a isquémia crónica é preferencialmente avaliada pelas sequências **T1 e T2**.

A lentificação do fluxo sanguíneo cortical característica da doença pode ser inferida pelas sequências **FLAIR**, que mostram hipersinais lineares com um padrão sulcal, denominado sinal “*Ivy*”. [17].

O achado mais característico de fenómeno de Moyamoya na RM consiste nos “*voids*” vasculares reduzidos nas características zonas de estenose, em conjunto com “*voids*” vasculares proeminentes através do tálamo e núcleos basais (correspondentes aos “vasos Moyamoya”). Contudo, é importante ter em mente que a qualidade da Angio-RM é altamente dependente do campo magnético, e que um equipamento de 1.5 Tesla é o requisito mínimo para o diagnóstico fidedigno do fenómeno Moyamoya. Além disso, o equipamento de 3.0 Tesla permite melhor informação sobre os vasos colaterais [17].

A RM permite ainda identificar microhemorragias, com as sequências de susceptibilidade magnética. Estas ocorrem numa grande proporção dos doentes de idade adulta e, apesar de assintomáticas, predizem um risco acrescido de AVC hemorrágico [1].

A **electro-encefalografia (EEG)** pode apresentar alterações características, particularmente na idade pediátrica: lentificação posterior ou centrottemporal, padrão difuso de ondas lentas monofásicas (chamado de “*build-up*”) induzido pela hiperventilação e também um padrão “*rebuild-up*” após hiperventilação, que é idêntico ao “*build-up*” de ondas lentas visto em doentes sem Doença de Moyamoya mas difere no *timing* da apresentação. Estas alterações relacionadas com a hiperventilação sugerem uma reserva de perfusão cerebral diminuída [5].

A **avaliação da perfusão cerebral** é útil não só no diagnóstico, mas também no seguimento e ocasionalmente na decisão terapêutica. Para tal, contribuem técnicas de avaliação da hemodinâmica cerebral como o Doppler transcraniano, a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), a TC de Perfusão, a xenon-TC e métodos baseados em RM (susceptibilidade dinâmica pelo contraste e “*arterial spin labeling*”), e também técnicas metabólicas como a Tomografia por Emissão de Positrões (PET). Os padrões característicos da Doença de Moyamoya são geralmente mais acentuados na população pediátrica, incluindo: redução do fluxo sanguíneo cerebral global, com distribuição do fluxo predominantemente posterior; comprometimento da reatividade cerebrovascular à acetazolamida ou dióxido de carbono no território da carótida interna, sugerindo diminuição da reserva cerebrovascular; e ainda aumento compensatório do volume de fluxo sanguíneo cerebral (CBV) devido a vasodilatação cerebral e aumento da fração de extração de oxigénio [1].

Em paralelo aos avanços na avaliação imagiológica, tem sido vasta a investigação de marcadores genéticos da doença, assim como de **biomarcadores** no líquido cefalorraquidiano. Um estudo recente identificou, através de análise proteosómica, o péptido 4473Da como um biomarcador fidedigno da Doença de Moyamoya: foram demonstrados níveis elevados deste péptido especialmente nos jovens com a doença, provando estar altamente associados a angiogénese pós-cirúrgica. Porém ainda falta provar que o péptido está envolvido na etiologia e no começo da doença [18].

Tratamento

Atualmente não existe tratamento capaz de reverter o processo primário da doença. No entanto, estima-se que os doentes sintomáticos, com distúrbios graves da perfusão cerebral, tenham elevado risco de AVCs recorrentes isquémicos e hemorrágicos, 10-13% e 2-7%, respetivamente [19]. Por isso mesmo, o tratamento tem por objetivos: por um lado, aumentar a perfusão cerebral, revertendo a isquémia cerebral e prevenindo novos enfartes; por outro, reduzir a sobrecarga de neovasos na base do crânio, prevenindo eventos hemorrágicos.

Dada a inexistência de tratamento médico com eficácia comprovada; regra geral, está preconizado o tratamento com revascularização cirúrgica, de eficácia bem

estabelecida na prevenção de eventos isquêmicos, especialmente em crianças, mas de utilidade mais controversa na prevenção da hemorragia recorrente.

Apesar de a patologia primária estar localizada nas artérias carótida interna, ACA e/ou ACM, não são estes os vasos alvo das técnicas de revascularização cirúrgica. Ao invés, estas técnicas atenuam isquemia a jusante das referidas artérias estabelecendo uma circulação colateral a nível cortical, com origem em ramos da artéria carótida externa. Têm assim baixos riscos de AVC e de morte peri-operatória imediata, com taxas entre 0 e 6%.

Existem métodos de revascularização: indiretos (inserção de camada de músculo ou de epicrânio na superfície cerebral para promover desenvolvimento de neovascularização entre os sistemas carotídeo externo e interno), diretos (anastomose direta entre artérias superficiais e artérias cerebrais corticais) e combinados (por exemplo, inserção da artéria temporal superficial e aponevrose epicraniana circundante sobre a convexidade cerebral do território da ACM).

As **técnicas de revascularização indireta** incluem: a encefalomiossinangiose (EMS), a encefaloduroarteriossinangiose (EDAS), a encefaloduromiossinangiose (EDMS), a encefaloduroarteriomiossinangiose (EDAMS), a cirurgia “*multiple burr hole*” e também o transplante do grande epíloon. São técnicas de execução relativamente fácil, com pequeno traumatismo e reduzido tempo cirúrgico, e que permitem grande revascularização cortical. São especialmente eficazes na idade pediátrica, resultando em ausência de recorrência clínica em mais de 95% dos casos e em boa neovascularização em 83% [19], não existindo evidência clínica sobre qual destas técnicas é mais eficaz nesta idade [6]. Porém, dada a demora de semanas a meses na neovascularização, a cirurgia indireta pode não estar indicada em crianças com AITs frequentes. Na população adulta, a revascularização indireta não é geralmente a mais adequada, uma vez que a redução do risco hemorrágico é apenas moderada, e que o desenvolvimento de circulação colateral adequada pode não ultrapassar 50% dos doentes [6], com resultados piores que as cirurgias de “*bypass*” direto [20].

A **revascularização direta** corresponde a uma anastomose direta entre a artéria temporal superficial e a ACM. A Angiografia Cerebral é importante na avaliação pré-operatória destes doentes, contra-indicando este tipo de cirurgia caso as referidas

artérias apresentem calibres reduzidos. Para aumentar a taxa de sucesso da cirurgia, também o volume de fluxo sanguíneo cerebral deve ser testado e servir de fator de decisão na seleção dos ramos adequados da ACM na superfície cerebral. Intra-operatoriamente, a patência da anastomose deve ser confirmada, com recurso a Angiografia por Cateter ou a técnicas mais recentes como a Videoangiografia Digital com indocianina verde ou Sonda de Ultra-som Perivascular [21].

As técnicas de revascularização diretas ou, preferencialmente, combinadas melhoram o fluxo sanguíneo cerebral imediata e significativamente, e parecem ser mais eficazes na prevenção de eventos isquêmicos ou hemorrágicos na idade adulta [19]. Já na população pediátrica, estas técnicas são menos viáveis, uma vez que os vasos da superfície cerebral são mais finos e frágeis, dificultando a reconstrução vascular direta. Um problema que advém deste tipo de cirurgia é o aumento súbito do fluxo sanguíneo num tecido cerebral que sofreu de isquemia grave e de longa duração, que pode desencadear fenómenos hemorrágicos e/ou deterioração neurológica (“síndrome de hiperperusão cerebral”)[22].

Por fim, a anestesia destes doentes representa um desafio, visto que todos os fatores que diminuam a perfusão cerebral podem facilmente desencadear eventos isquêmicos. Durante o período peri-operatório, devem ser evitadas situações de risco acrescido como hiper/hipoventilação, hipovolemia, anemia, hipotensão arterial e também hipertermia [22]. De todos estes, a hiperventilação contínua parece especialmente deletéria, pelo que o nível de PaCO_2 deve ser aferido regularmente.

Prognóstico

A história natural da Doença de Moyamoya é bastante variável. Pode ter uma progressão lenta, com raros eventos intercorrentes, ou quase fulminante, com rápido declínio neurológico. Contudo, sabe-se que é uma doença de curso progressivo inevitável, com risco significativo de recorrência de eventos neurológicos na ausência de tratamento. Até dois terços dos doentes terão progressão sintomática num período de 5 anos, diminuindo esta taxa para apenas 2.6% após cirurgia de revascularização [23]. De modo geral, o prognóstico a longo prazo é ditado pelo estado neurológico na altura do tratamento, mais do que pela idade do doente.

Comentários finais

Devido à reduzida incidência desta patologia no nosso meio, facilmente é esquecida no diagnóstico diferencial de eventos cerebrovasculares. É necessária elevada suspeição, especialmente em crianças e adultos jovens que se apresentam com AVC ou AIT, sem fatores de risco ou de origem asiática, para que sejam realizados os exames diagnósticos adequados, atempadamente. O reconhecimento da doença num estadio ainda inicial, com instituição rápida de terapêutica, é crítico para atingir a melhor evolução clínica possível, principalmente na idade pediátrica, em que a isquémia cerebral repetida pode trazer consequências devastadoras.

Atualmente, a cirurgia de revascularização parece ser eficaz na prevenção da isquémia cerebral, possibilitando um melhor prognóstico da doença. Porém, somente o conhecimento mais aprofundado sobre a sua etiologia permitirá a procura de formas de tratamento não cirúrgicas capazes de intervir precocemente na patogenia da doença.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Marisa Vieira, da Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria, pela pronta ajuda na disponibilização dos processos clínicos para consulta.

Agradeço ao Dr. Domingos Coiteiro, do Serviço de Neurocirurgia, pelo interesse que demonstrou no presente trabalho, contribuindo com informação preciosa para a realização do mesmo.

Finalmente, expresso a minha gratidão à Dra. Luísa Biscoito, do Serviço de Imagiologia Neurológica, pelo seu empenho, amabilidade, e tempo dispendido, tão essenciais para a concretização deste trabalho.

Bibliografia

1. Guey, S., et al., Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*, 2015. 8: p. 49-68.
2. Rosa, M., et al., Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Ital J Pediatr*, 2015. 41: p. 95.
3. Kim, J.S., Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke*, 2016. 18(1): p. 2-11.
4. Nascimento, T. and e. al., Doença de Moyamoya: uma abordagem diagnóstica e o tratamento cirúrgico. *Revista da AMRIGS*, 2011(55): p. 277-281.
5. Scott, R.M., Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med*, 2009. 360(12): p. 1226-37.
6. Piao, J., et al., Research Progress of Moyamoya Disease in Children. *Int J Med Sci*, 2015. 12(7): p. 566-75.
7. Baba, T., K. Houkin, and S. Kuroda, Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(8): p. 900-4.
8. Fujimura, M. and T. Tominaga, Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015. 55(3): p. 189-93.
9. Phi, J.H., Moyamoya Syndrome : A Window of Moyamoya Disease. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015. 57: p. 408-414.
10. Verma, R., Moyamoya syndrome associated with vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in a child. *Neurology Asia*, 2012. 17: p. 361 – 364.
11. Cerrato, P., Atherosclerotic adult Moya-Moya disease in a patient with hyperhomocysteinaemia. *Neurological Sciences*, 2007. 28(1): p. 45-47.
12. Kamada, F., et al., A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*, 2011. 56(1): p. 34-40.
13. Kim, J.S., Moyamoya Disease, Still a Mysterious Disorder. *J Stroke*, 2016. 18(1): p. 1.
14. Araki, Y., et al., Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. 23(7): p. 1789-94.
15. Currie, S., et al., Childhood moyamoya disease and moyamoya syndrome: a pictorial review. *Pediatr Neurol*, 2011. 44(6): p. 401-13.

16. Bang, O.Y., M. Fujimura, and S.K. Kim, The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke*, 2016. 18(1): p. 12-20.
17. Liu, W., G. Xu, and X. Liu, Neuroimaging diagnosis and the collateral circulation in moyamoya disease. *Interv Neurol*, 2013. 1(2): p. 77-86.
18. Maruwaka, M., et al., Biomarker research for moyamoya disease in cerebrospinal fluid using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015. 24(1): p. 104-11.
19. Thines, L., et al., Surgical management of Moyamoya disease and syndrome: Current concepts and personal experience. *Rev Neurol (Paris)*, 2015. 171(1): p. 31-44.
20. Lee, S.B., et al., Long-term follow-up results in 142 adult patients with moyamoya disease according to management modality. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012. 154(7): p. 1179-87.
21. Arias, E.J., et al., Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*, 2014. 74 Suppl 1: p. S116-25.
22. Wang, K.C., et al., Indirect revascularization surgery for moyamoya disease in children and its special considerations. *Korean J Pediatr*, 2012. 55(11): p. 408-13.
23. Fung, L.W., D. Thompson, and V. Ganesan, Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. *Childs Nerv Syst*, 2005. 21(5): p. 358-64.